

Aus dem Anatomischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktoren: Prof. Dr. med. M. Watzka, Prof. Dr. med. A. Mayet

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN AN INSEL-
UND ENTEROCHROMAFFINEN ZELLEN ALLOXAN-
BEHANDELTEN KANINCHEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
KLAUS ARTMANN
aus Koblenz

Mainz 1974

Aus dem Anatomischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktoren: Prof. Dr. med. M. Watzka, Prof. Dr. med. A. Mayet

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN AN INSEL-
UND ENTEROCHROMAFFINEN ZELLEN ALLOXAN-
BEHANDELTEN KANINCHEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
KLAUS ARTMANN
aus Koblenz

Mainz 1974

Fachbereichsdekan : Prof. Dr. med. O. Harth
Referent : Prof. Dr. med. F. Ehrenbrand
Koreferent : Prof. Dr. med. M. Watzka



Einleitung

Nach der derzeitigen Lehrmeinung werden die gelben oder enterochromaffinen Zellen im Verdauungskanal (EHRENBRAND, FISCHER, BARTHELS, FREUND und SIEGMUND 1973. Lit.) auf Grund der Untersuchungen unter anderem von VIALLI und ERSPAMER (1939), ERSPAMER und ASERO (1952), BARTER und PEARSE (1955), ZBINDEN, FLETSCHER und STUDER (1957) allgemein als Serotoninlieferanten angesehen (zusammenfassende Darstellungen siehe PATZELT 1936, CLARA 1957, VIALLI 1963 sowie FRESEN und HOLZKI 1968).

Von dieser "Generallinie" weichen indes nicht wenige Autoren beträchtlich ab: MASSON (1914, 1922, 1928) hält ebenso wie FEYRTER (1938) Zusammenhänge zwischen enterochromaffinen und Inselzellen für möglich, FERNER (1952) vermutet lichtoptisch unter den acidophilen Zellen A-Zellen, FORSSMANN, ORCI, PICTET und ROUILLER (1967), ORCI, FORSSMANN und PICTET (1967), FORSSMANN, ORCI und ROUILLER (1968), ORCI, PICTET, FORSSMANN, RENOLD und ROUILLER (1968), FORSSMANN, ORCI, PICTET, RENOLD und ROUILLER (1969) sowie FORSSMANN (1972) glauben

elektronenoptisch fünf Typen enterochromaffiner Zellen unterscheiden zu können ("Typ I" bilde Serotonin, "Typ II" sei eine A-Zelle, "Typ III" entspreche den D-Zellen, "Typ IV" und "Typ V" produzierten Catecholamine bzw. Gastrin). CARVALHEIRA, WELSCH und PEARSE (1968) rechnen einen Teil der basalgekörrnten Zellen (die argyrophilen Elemente) zu ihrer APUD-Zellreihe, in die sie auch die B- und A₂-Zellen der LANGERHANSschen Inseln einreihen. Unter den Inselzellen wiederum machten elektronenoptische Befunde (Lit. bei KERN 1971) in guter Übereinstimmung mit den biochemischen Befunden von CEGRELL (1968) das Vorliegen von "Serotoninzellen" wahrscheinlich, ein Verdacht, der lichtoptisch von EHRENBRAND, FISCHER, BARTHELS, FREUND und SIEGMUND (1973) erhärtet werden konnte. Endlich liefern einige der basalgekörrnten Zellen mit Pseudoisocyanin die gleiche Fluoreszenzchromotropie (nicht: Hellfeld-Metachromasie!), (EHRENBRAND, FISCHER, BARTHELS, FREUND und SIEGMUND 1973), die für die insulären B-Zellen typisch ist (CAVALLERO und SOLCIA 1968, KIEF und ENGELBART 1971, EHRENBRAND, FISCHER, BARTHELS, FREUND und SIEGMUND 1973). Bei dieser Sachlage erschien es reizvoll, auch

einmal das Verhalten der basalgekörnnten Zellen Alloxan-behandelter Tiere unter Vergleich mit der Reaktion der Inselzellen zu überprüfen. Über die Ergebnisse erster orientierender Untersuchungen sei nachstehend kurz berichtet. Bezüglich einer zusammenfassenden und ausführlichen Darstellung des Alloxan-Diabetes sei auf FRERICHS und CREUTZFELDT (1971) verwiesen.

Material und Technik

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an vier Kaninchen ausgeführt; eines diente als Kontrolltier, den übrigen wurde einmalig 200 mg pro kg Körpergewicht Alloxan intravenös in die Ohrvene verabreicht. Das Kontrolltier wurde sofort, die Alloxan-behandelten Tiere wurden nach einer, zwei bzw. vier Stunden mit Hexobarbital-Natrium in einer Dosierung von 50 mg pro kg Körpergewicht eingeschläfert und anschliessend nach Eröffnung der grossen Halsgefässe durch Ausbluten getötet. Pankreas und Duodenum wurden sofort entnommen und in Calcium-Formol fixiert. Nach Einbettung in Paraffin wurden 6 μ dicke Schnittpräparate angefertigt; zwecks Einhaltung möglichst gleicher

technischer Bedingungen befanden sich stets Schnitte beider Organe auf einem Objektträger. Zur Prüfung auf Argyrophilie wurde nach BODIAN mit Hydrochinon imprägniert, zur Prüfung auf Argentaffinität nach BODIAN ohne Reduktionsmittel versilbert. Zusätzlich wurden Schnittpräparate nach der AZAN-Methode eingefärbt.

Befunde

Die Veränderungen sowohl an den A-Zellen der LANGERHANSschen Inseln als auch an den basalgekörrnten Zellen im Duodenum lassen sich am eindrucksvollsten bei Prüfung auf Argentaffinität darstellen. Die folgende Schilderung der Befunde stützt sich dabei vor allem auf Beobachtungen, die mit Hilfe dieser Methode getroffen wurden.

Kontrolltier

Bei Prüfung auf Argentaffinität treten im Duodenum des Kontrolltieres zahlreiche enterochromaffine Zellen dank intensiver Versilberung deutlich in Erscheinung. Die meisten basalgekörrnten Zellen findet man im Epithel der LIEBER-KÜHNSchen Krypten (Abb. 1), weniger zahlreich finden sie sich in den Zotten des Zwölffingerdarms.

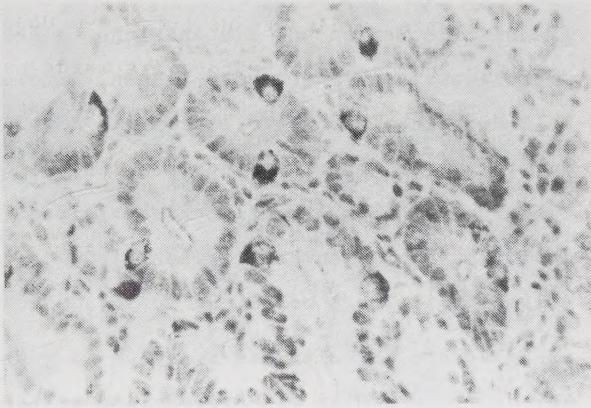


Abbildung 1 : Kaninchen, Duodenum, Kontrolltier.

Calcium-Formol fix., Paraffinschnitt
6 μ m, Silberimprägnation nach BODIAN
(mit Hydrochinon). Zahlreiche
enterochromaffine Zellen sind dicht
mit argyrophilen Körnchen beladen.
Vergr.: 675 : 1

Neben dem mengenmässig abweichenden Vorkommen
unterscheiden sich die Zellen auch in ihrer Form.
Kryptennah sind sie meist mehr pyramidenförmig mit
breiter Basis, im Bereich der Zotten ähneln sie
mehr Flaschen oder Hanteln.

Das Cytoplasma der enterochromaffinen Zellen ist
meist derartig reichlich mit argentaaffinen Granula
beladen, dass die Zellen homogen anmuten. Seltener,

aber bei allen durchmusterten Schnitten regelmässig, trifft man auch schütter granulierten Zellen an, die Anzeichen einer Granulaausstossung erkennen lassen. Innerhalb der einzelnen Zelle liegen die Körnchen am dichtesten gepackt an der breiten Zellbasis und umgeben oft halbmondförmig den Zellkern. Der lumenwärts gerichtete Cytoplasmaanteil führt meist nur wenige Granula.

Die gleichen Verhältnisse traf ich in Präparaten an, die nach BODIAN mit Hydrochinon silberimprägniert worden waren. Dies legt die Vermutung nahe, dass sich die basalkörnigen Zellen sowohl argentaaffin als auch argyrophil verhalten.

In den LANGERHANSschen Inseln stellen die B-Zellen den grössten Teil der Inselzellen dar. Die gegenüber den B-Zellen kleineren runden bis ovalen A-Zellen liegen zumeist einzeln oder in Gruppen an der Inselperipherie (Abb. 2). Im Gegensatz zu den B-Zellen führen sie zahlreiche diffus eingelagerte cytoplasmatische argentaaffine Körnchen. Die Granula erscheinen weit weniger grob als die

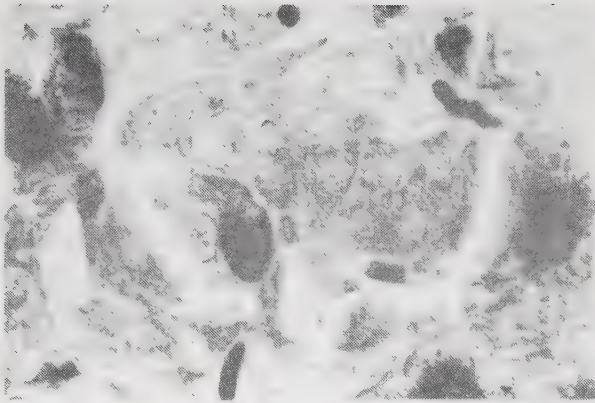


Abbildung 2 : Kaninchen, LANGERHANSsche Insel,
Kontrolltier. Calcium-Formol fix.,
Paraffinschnitt 6 μ m, AZAN-Färbung.
Einzelne A-Zelle an der Inselperi-
pherie. Vergr.: 1250 : 1

der enterochromaffinen Zellen und lassen sich erst bei starker Vergrößerung unterscheiden, sodass bei schwacher Vergrößerung der Zelleib homogen anmutet. Die Packungsdichte der Körnchen ist, ähnlich wie die der basalgekörnnten Zellen, von Zelle zu Zelle unterschiedlich, schwankt jedoch in geringerem Masse als dort.

In nach der AZAN-Methode gefärbten Schnittpräparaten erkennt man die in der Insel randständig gelegenen A-Zellen an ihrem roten fein granulierten, fast homogen anmutenden Cytoplasma. Ihr Kern ist gross, rund und wegen seiner Chromatinarmut durchscheinend. Die in der Mehrzahl vorhandenen grossen, runden B-Zellen zeichnen sich durch ein graublau und fein granuliertes Cytoplasma aus. Die Kerne sind gross und chromatinärmer als die der A-Zellen. Sie wirken bläschenförmig.

Das Verhalten der Versuchstiere

Vor der Schilderung der mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen nach Alloxan sei zunächst auf das Verhalten der Versuchstiere eingegangen.

In den ersten zwei Stunden nach Applikation von Alloxan verhielten sich die Tiere in ihren Käfigen ruhig und unauffällig. Das nach einer Stunde getötete Kaninchen zeigte bei der Injektion des Hexobarbital-Natriums normale und kräftige Abwehrreaktionen. Nach zwei Stunden schien der Rigor der Muskulatur verstärkt. Der Fluchtreflex bei Injektion des Narkotikums war

vermindert. Das letzte Versuchstier wurde nach Ablauf von zweieinhalb Stunden zunehmend unruhig. Es folgten klonische Krämpfe zunächst der unteren, später auch der oberen Extremitäten, die nach Ablauf von insgesamt vier Stunden tonischen Charakter annahmen. Schliesslich trat ein tonischer Dauerkampf der Rückenstreckmuskulatur hinzu. Der Schädel wurde fixiert dorsalextendiert und nach rechts rotiert gehalten. Auf den Einstich der Injektionsnadel erfolgte keine Reaktion mehr.

Histologische Befunde eine Stunde nach Alloxanapplikation

Eine Stunde nach Verabreichung von Alloxan muten die enterochromaffinen Zellen im Duodenum scheinbar vermindert an. Vermehrt werden Zellen angetroffen, die nur mässig oder gar schütter granuliert sind, während regelrecht granulierte Zellen viel seltener vorliegen. Man sieht auch versilberte und silberimprägnierte Körnchen ausserhalb der Zellgrenzen. Irgendwelche Anhaltspunkte für eine einsetzende Zellschädigung konnten an Hand der nach der AZAN-Methode eingefärbten Präparate nicht gewonnen werden.

In den silberimprägnierten Schnittpräparaten des

Pankreas des gleichen Tieres fällt auf, dass sich die LANGERHANSschen Inseln nicht mehr klar von dem exokrinen Drüsenanteil abheben. Daneben gestaltet sich die Unterscheidung von **A**- und **B**-Zellen schwer, da in ersteren der Gehalt an versilberten Körnchen stark abgenommen hat. Offensichtlich beginnt bereits der Alloxan-bedingte Untergang der **B**-Zellen. In nach der AZAN-Methode gefärbten Präparaten erscheinen die **B**-Zellen vergrößert; die feingranulierte Beschaffenheit ihres Cytoplasmas ist verlorengegangen. Die Zellkerne sind kleiner und stärker angefärbt. Struktur und färberisches Verhalten der **A**-Zellen haben sich dagegen nicht verändert.

Histologische Befunde zwei Stunden nach Alloxan-applikation

Zwei Stunden nach Behandlung mit Alloxan zeigt sich eine weitere scheinbare Abnahme der argentaaffinen und argyrophilen Zellen im Duodenum. Aber auch jetzt findet man vereinzelt noch reichlich mit argentaaffinen Granula beladene enterochromaffine Zellen, jedoch hat der Anteil der nahezu vollständig degranulierten Zellen deutlich zugenommen. Ich fand auch Zellen, die wie geplatzt anmuteten. In AZAN-gefärbten Präparaten konnten

cytologische Veränderungen nicht nachgewiesen werden.

Ähnlich wie beim Kontrolltier heben sich jetzt die LANGERHANSschen Inseln wieder kontrastreich vom exokrinen Drüsenanteil ab. Der Gehalt der A-Zellen an versilberbaren Granula hat wieder zugenommen (Abb. 3), ist aber geringer als beim Kontrolltier.

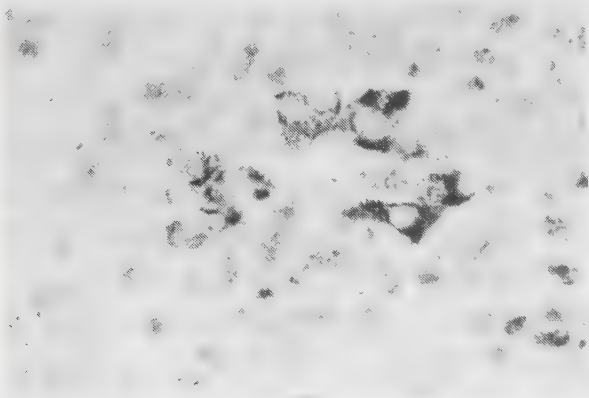


Abbildung 3 : Kaninchen, LANGERHANSsche Insel.

Zwei Stunden nach Alloxanapplikation.
Calcium-Formol fix., Paraffinschnitt
6 μ m, Versilberung nach BODIAN (ohne
Hydrochinon). Randständig mehrere
A-Zellen, die mässig dicht mit argenta-
finen Körnchen beladen sind.

Vergr. : 675 : 1

Bei der Durchmusterung der nach der AZAN-Methode gefärbten Schnittpräparate sind erhaltene B-Zellen nicht mehr zu erkennen. Man trifft lediglich auf aus dem Zellverband gelöste pyknotische Zellkerne und Kernfragmente. Die A-Zellen sind von solchen Degenerationserscheinungen nicht betroffen.

Histologische Befunde vier Stunden nach Alloxanapplikation

Vier Stunden nach Gabe von Alloxan werden typische mit argentaffinen oder argyrophilen Granula in dichter Packung beladene enterochromaffine Zellen im Duodenum nur noch ganz selten angetroffen (Abb. 4). Letztere unterscheiden sich in keiner Weise von denen des Kontrolltieres. Dagegen fand ich reichlich schütter bis fast vollständig degranulierte Zellen (Abb. 5a, 5b). In AZAN-gefärbten Präparaten konnten cytologische Veränderungen nicht nachgewiesen werden.

Nach BODIAN imprägnierte Schnittpräparate des Pankreas vier Stunden nach Alloxanzufuhr lassen die LANGERHANSschen Inseln im Vergleich zu allen Voruntersuchungen am kontrastreichsten gegenüber ihrer Umgebung hervortreten. Die A-Zellen

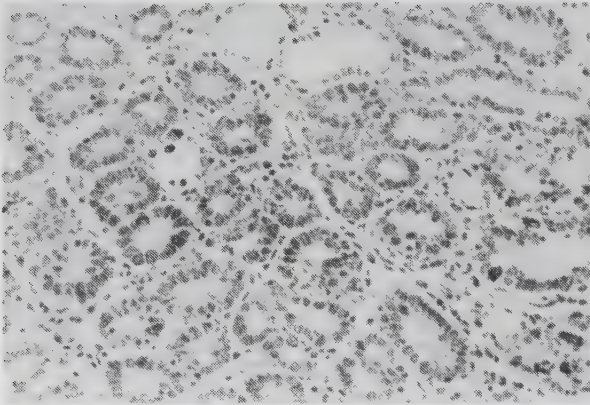


Abbildung 4 : Kaninchen, Duodenum. Vier
Stunden nach Alloxanapplikation.
Calcium-Formol fix., Paraffin-
schnitt 6 μ m. Silberimprä-
gation nach BODIAN (mit Hydro-
chinon). Infolge weitgehender
Degranulation sind kaum noch basal-
gekörnzte Zellen zu erkennen.
Vergr.: 320 : 1

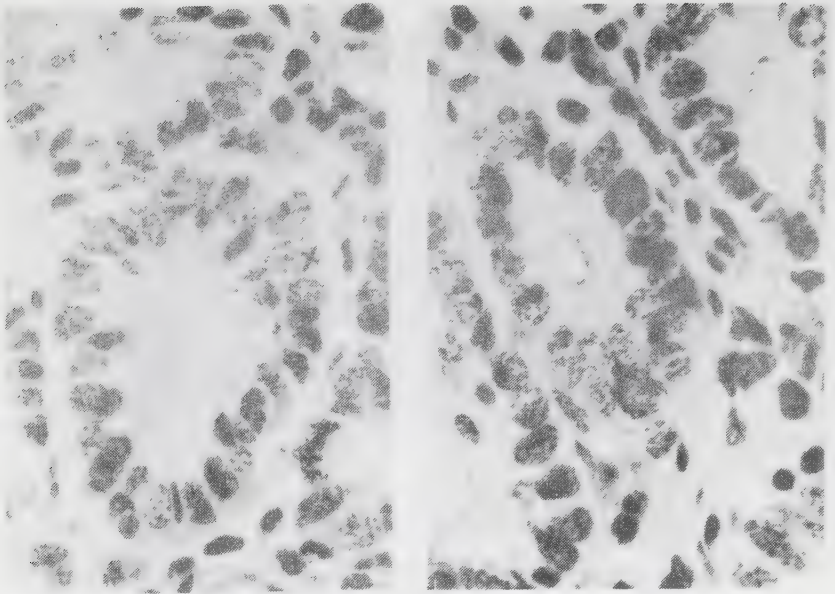


Abbildung 5 a,b : Kaninchen, Duodenum. Vier
Stunden nach Alloxanapplikation.
Calcium-Formol fix., Paraffin-
schnitt 6 μ m. Silberimprä-
gation nach BODIAN (mit Hydro-
chinon). Mehrere weitgehend de-
granulierte enterochromaffine
Zellen. Bei x eine fast voll-
ständig degranulierte Zelle.
Vergr.: 1250 : 1

scheinen an Zahl zugenommen zu haben und muten wie geschwollen an. Ihr Cytoplasma ist dicht mit versilberten Granula bepackt, ihr Gehalt an versilberten Körnchen erscheint höher als beim Kontrolltier (Abb. 6).

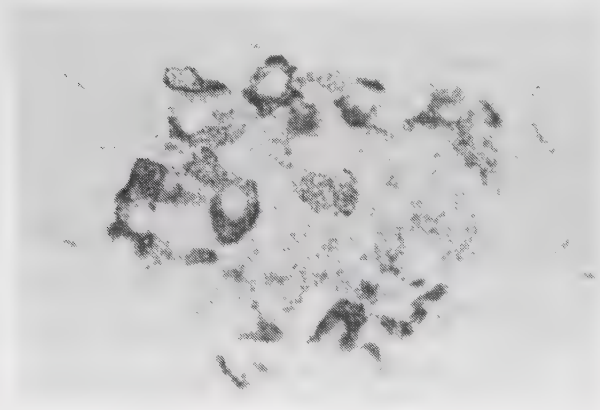


Abbildung 6 : Kaninchen, LANGERHANSsche Insel.

Vier Stunden nach Alloxanapplikation.
Calcium-Formol fix., Paraffinschnitt
6 μ m, Versilberung nach BODIAN
(ohne Hydrochinon). Die ver-
grössert anmutenden A-Zellen sind
dichtest mit argentaaffinen Körnchen
beladen. Vergr.: 1250 : 1

In AZAN-gefärbten Präparaten erkennt man, dass der B-Zelluntergang weiter fortgeschritten ist, im Inselzentrum trifft man nur noch auf einzelne pyknotische Zellkerne, eingeschlossen in schlecht anfärbbare magmaartige Massen (Abb. 7a,b). Randständig liegen die erhaltenen A-Zellen, deren färberische Eigenschaften sich nicht verändert haben.

Diskussion

KERN (1971) kennt beim Kaninchen nur A-Zellen, ansonsten unterscheidet er versilberbare A_1 - von A_2 -Zellen. KIEF und ENGELBART (1971) betrachten die nicht argyrophilen A_2 -Zellen als Glucagon-produzenten, die sie von den argyrophilen A_1 -Zellen abgrenzen. Wir trafen im Kaninchenpankreas bei der gewählten Methode keine argyrophilen, sondern nur argentaaffine oft zipfelförmige Zellen, die wie als A-Zellen betrachten und so bezeichnen, ohne das Problem A_1 - A_2 -Zellen weiter anzuschneiden. Nach Alloxanapplikation reagierten sofort diese A-Zellen mit einer weitgehenden transitorischen Degranulierung. Die bekannte initiale Hyperglykämie dürfte demzufolge weniger

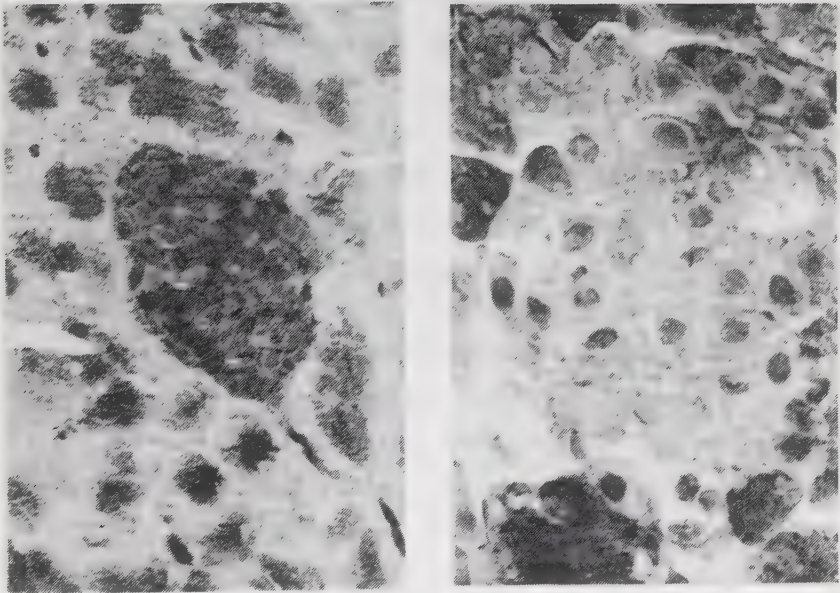


Abbildung 7 a,b : Kaninchen, LANGERHANSsche Insel.

Vier Stunden nach Alloxanapplikation.

Calcium-Formol fix., Paraffinschnitt

6 μ m, AZAN-Färbung. B-Zellen zer-

stört. An der Inselperipherie

noch differenzierbare A-Zellen.

Vergr.: a. 675 : 1; b. 1250 : 1

auf einer Alteration der Nebennierenmarkzellen (HARD und CARR 1944), sondern viel wahrscheinlicher auf einer Glucagonausschwemmung aus den (degranulierten) A-Zellen der LANGERHANSschen Insel beruhen. Diese könnte als Gegenregulation gegen die Freisetzung von Insulin aus den Alloxan-geschädigten B-Zellen verstanden werden. Vermerkt sei, dass bereits DUNN, KIRKPATRICK, MC LETCHIE und TELVER (1943), BAILEY und BAILEY (1943) sowie HUGHES, WARE und YOUNG (1944) auf Kern- und Cytoplasmaveränderungen an den A-Zellen Alloxan-behandelter Tiere hinweisen, DUFF und MURRAY (1945) sowie BARGMANN und CREUTZFELDT (1949) dies jedoch nicht bestätigen konnten.

Besonders bemerkenswert erscheint jedoch:

- 1.) Mit dem Einsetzen der hypoglykämischen Phase, die mit dem Auftreten der Krämpfe beginnen dürfte, reagieren die A-Zellen mit einer bis zu eindeutiger Speicherung gehenden Granulaneubeladung.
- 2.) Diese hypoglykämische Phase ist - wie schon BAILEY und BAILEY (1943) vermuteten und spätere Autoren bestätigten (FRERICHs und CREUTZFELDT 1971, Lit.)-

auf eine Insulinfreisetzung aus den Alloxan-geschädigten B-Zellen zurückzuführen.

- 3.) Zur Zeit der weitgehenden Degranulierung der A-Zellen der LANGERHANSschen Inseln weisen die basalgekörnnten Zellen im Duodenum zwar bereits Veränderungen auf, sie sind jedoch noch vermindert schütter und mit versilberbaren Körnchen beladen. Erst mit der Beruhigung des histologischen A-Zellbildes setzt eine massive Degranulierung der enterochromaffinen Zellen ein; bei offensichtlich extrem speichernden A-Zellen sind in den acidophilen Zellen schliesslich kaum noch spezifische cytoplasmatische Granula nachweisbar.

Die Veränderungen an den basalgekörnnten Zellen des Duodenums können einmal auf den allgemein zelltoxischen, am deutlichsten an den B-Zellen, aber auch an allen anderen Organen nachweisbaren Effekt zurückgeführt werden. Das gleiche gilt auch für die beschriebenen A-Zellveränderungen. Jedoch konnten an beiden Zellarten im AZAN-Präparat keine Merkmale eines solchen Effekts beobachtet werden. Dagegen spricht weiter, dass die

A-Zellen nach ihrer Degranulierung sich wieder kräftig mit argentaaffinen Granula beladen und sogar anscheinend zu deren Speicherung übergehen (wozu geschädigte Zellen wohl kaum neigen dürften). Die enterochromaffinen Zellen verhalten sich wie bei jedem den Blutzuckerspiegel belastenden Eingriff (EHRENBRAND in Vorbereitung), insbesondere nach Insulinapplikation (EHRENBRAND und KEIPER 1968) oder unter einem α -Rezeptorenblocker (EHRENBRAND und MÜLLER-REILAND 1971).

Argyrophile und argentaaffine Zellen im Duodenum reagierten wiederum gleichzeitig und gleichsinnig. Der verschiedentlich erhobenen Forderung nach eindeutig gegeneinander abgrenzbaren Formen nicht auf unterschiedliche Funktionszustände zurückführbarer Typen enterochromaffiner Zellen kann auch auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht beigespflichtet werden (siehe auch EHRENBRAND, FISCHER, BARTHELS, FREUND und SIEGMUND 1973).

Sicherlich wird in der Darmschleimhaut Glucagon bzw. ein glucagonähnlicher Faktor gebildet (SUTHERLAND und DE DUVE 1948, UNGER, EISENTRAUT, SIMS, MC CALL und MADISON 1961, UNGER, KETTERER und EISENTRAUT 1966, UNGER, OHNEDA, VALVERDE und

EISENTRAUT 1969), der gerade zur Suche nach einer intestinalen A-Zelle auffordert. Auch wäre denkbar, dass die insulären A-Zellen von den intestinalen, unter den anderen basalgekörrnten Zellen sich "versteckenden" A-Zellen, entlastet, speichern (während sie beim Kaninchen bei langzeitiger exogener Glucagonzufuhr atrophieren). Wäre aber zu einem solchen Effekt die geringe Zahl der postulierten intestinalen A-Zellen in der Lage? Oder sind alle enterochromaffinen Zellen, da alle reagieren, alle intestinale A-Zellen? (Was nicht einmal FORSSMANN und Mitarbeiter behaupten!). Gleichermassen könnte man mit der intestinalen, unter den basalgekörrnten Zellen versteckten Zelle vom "Typ V" (suspekter Gastrinproduzent) verfahren. So postulieren HELLMAN und LERNMARK (1970) eine Kernfunktion des Elaborats der A₁-Zellen (möglicherweise Gastrin) auf die Funktion der B-Zellen!

Einen Beitrag zur Klärung der anstehenden Frage könnte vielleicht die von EHRENBRAND, FISCHER, BARTHELS, FREUND und SIEGMUND (1973) auf Grund ihrer Untersuchungen aufgestellte Hypothese liefern.: Basalgekörrnte und Inselzellen sind miteinander verwandt. Die insuläre A-Zelle hat

die Befähigung zur Serotoninbildung verloren, die bei den A-Zellen des insulären Gangorgans noch beschränkt nachgewiesen werden kann und wird zum speziellen Glucagonbildner (Pankreas-glucagon). Die enterochromaffinen Zellen bilden das glucagonähnliche Enteroglucagon und Serotonin, wobei sich vorwiegend mit der Serotoninbildung befasste Zellen argentaffin und Diazo-positiv verhalten. Unterschiedlichen Funktionszuständen der enterochromaffinen Zellen entspricht ein abweichendes submikroskopisches Bild.

Enteroglucagon ist nicht identisch mit Pankreas-glucagon. Es besitzt das doppelte Molekulargewicht wie Glucagon; ihm fehlt die glykogenolytische hyperglykämische Aktivität des Pankreasglucagons sowohl in vitro als in vivo; das während der Phase intestinaler Glucoseabsorption erhöhte Glucagon im Blutplasma stammt nicht aus dem Pankreas sondern aus dem Intestinaltrakt (OHNEDA, PARADE, EISENTRAUT und UNGER 1968, UNGER, OHNEDA, VALVERDE und EISENTRAUT 1969). Verwiesen sei auch darauf, dass parallel zu einer Degranulation der argentaffinen und argyrophilen Zellen im Duodenum die Reaktion nach OKAMATO, KADATO und AOYAMA in der Modifikation nach EHRENBRAND (1961) - die

neben Galaktose vor allem Glukose erfasst - im Gegensatz zum Kontrolltier fast negativ ausfällt, um bei Wiederbeladung der gelben Zellen mit spezifischen Körnchen sich ebenfalls wieder zu normalisieren (FRAEB 1970, HOFFMANN-KÄSTNER 1970). Folge einer Ausschüttung von Entero-glucagon? Bestätigen weitere Untersuchungen unsere Befunde und Vorstellungen, so würde eine Alloxan-induzierte **B**-Zellschädigung zunächst von den insulären A-Zellen (Pankreasglucagon) und in der zweiten Phase (**B**-Zelldesintegration) von den enterochromaffinen Zellen (Freisetzung von intestinalem Enteroglucagon, wahrscheinlich auch von Gastrin) beantwortet werden.

Zusammenfassung

- 1.) Alloxan bewirkt beim Kaninchen ausser der toxischen Schädigung der **B**-Zellen nach transitorischer Granulaverarmung eine erhebliche Speicherung argentaaffiner Körnchen in den insulären A-Zellen.
- 2.) Sowohl die argentaaffinen wie die argyrophilen enterochromaffinen Zellen reagieren mit einer fortschreitenden De granulierung.

3.) Es wird für eine einheitliche enterochromaffine Zelle eingetreten, die in verschiedenen Funktionszuständen vorliegt, vermutlich auch ein mit Pankreasglucagon nicht identisches Enteroglucagon produzieren kann und mit der insulären A-Zelle verwandt, aber nicht identisch ist.

Literaturverzeichnis

- | | |
|------------------|---|
| BAILEY, C.C. und | The Production of Diabetes |
| O.T. BAILEY | Mellitus in Rabbits with |
| | Alloxan. |
| | J. Am. Med. Assoc. |
| | <u>122</u> , 1165-1166 (1943) |
| BARGMANN, W. und | Zur Morphologie des Alloxan- |
| W. CREUTZFELDT | diabetes. |
| | Kl. Wschr. <u>27</u> , 268-271 (1949) |
| BARTER, R. und | Mammalian Enterochromaffin Cells |
| A.G.F. PEARSE | as Source of Serotonin. |
| | J. Path. and Bact. |
| | <u>69</u> , 25-31 (1955) |

- CARVALHEIRA, A.F., Cytochemical and Ultrastructural
U. WELSCH und Observations on the Argentaffin
A.G.F. PEARSE and Argyrophil Cells of the
Gastrointestinal Tract in Mammals
and their Place in the APUD-
Series of Polypeptide Secreting
Cells.
Histochemie 14, 33-46 (1968)
- CAVALLERO, C. und On the Duplicity of Non-B-Cells
E. SOLCIA of the Pancreatic Islets.
In: 14. Symposion Dtsch. Ges.
f. Endokrinologie, Berlin, Heidel-
berg, New York 1968, 257-261
- CEGRELL, L. The Occurrence of Biogenic Mono-
amines in the Mammalian Endocrine
Pancreas.
Acta Physiol. Scand. Suppl.
314 (1968)
- CLARA, M. Über die Morphologie und Histo-
logie der basalgekörrnten Zellen.
Acta Neuroveg.
16, 294-309 (1957)

- DUFF, G.L. und E.G.D. MURRAY The Pathology of the Pancreas in Experimental Diabetes Mellitus.
Am. J. Med. Sci.
210, 381-396 (1945)
- DUNN, J.S. et al. Necrosis of Islets of LANGERHANS Produced Experimentally.
J. Path. and Bact.
55, 245-256 (1943)
- EHRENBRAND, F. Über den Ausfall der Reaktion nach OKAMOTO, KADATO und AOYAMA in der laktierenden Milchdrüse des Goldhamsters.
Acta Histochem.
12, 337-339 (1961)
- EHRENBRAND, F. et al. Vergleichende Untersuchungen an enterochromaffinen Zellen.
im Druck
- EHRENBRAND, F. und CH. KEIPER Insulininduzierte Veränderungen an den enterochromaffinen Zellen beim Meerschweinchen.
Anat. Anz. 121 (Erg. heft),
159-165 (1968)
- EHRENBRAND, F. und H. MÜLLER-REILAND Rezeptorenblocker und enterochromaffine Zellen.
Mikroskopie 27, 216-219 (1971)

- ERSPAMER, V. und B. ASERO Identification of Enteramine, the Specific Hormon of the Enterochromaffin Cell System, as 5-Hydroxytryptamin. Nature 169, 800-801 (1952)
- FERNER, H. Das Inselsystem des Pankreas. Stuttgart 1952
- FEYRTER, F. Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig 1938
- FORSSMANN, W.G. Endocrine Cells in Gastric Mucosa. An Electronmicroscopic and Autoradiographic Study. Acta Hepato-Gastroenterol. 19, 115-119 (1972)
- FORSSMANN, W.G. et al. The Endocrine Cells in the Epithelium of the Gastrointestinal Mucosa of the Rat. J. C. Biol. 40, 692-715 (1969)
- FORSSMANN, W.G. et al. Zur Ultrastruktur der endokrinen Zellen im Epithel des Magendarmtrakts der Ratte. Acta Anat. 68, 605-606 (1967)

- FORSSMANN, W.G., Glucagonbildende und andere
L. ORCI und endokrine Zellen im Magendarm-
CH. ROUILLER epithel und ihre Ultrastruktur.
In: 14. Symposium Dtsch. Ges. f.
Endokrinologie, Berlin, Heidel-
berg, New York 1968, 252-256
- FRAEB, CH. Das Verhalten der enterochromaf-
finen Zellen im Verdauungstrakt
des Meerschweinchens nach Ap-
plikation von Insulin und Delta-
cortril.
Z. Med. Diss. Mainz 1970
- FRERICHs, H. und Der experimentelle chemische
W. CREUTZFELDT Diabetes.
In: Insulin I, hrsg. von E. Dörr-
bach Berlin, Heidelberg,
New York 1971, 159-202
- FRESEN, O. und Morphologie, Lokalisation und
J. HOLTZKI Verhalten der basalgekörnten
Zellen in der Schleimhaut von
Magen und Duodenum des Menschen.
Zschr. Zellforsch.
90, 296-319 (1968)
- HARD, W.L. und Experimental Diabetes Produced
C.J. CARR by Alloxan.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.
55, 214-216 (1944)

- HELTMAN, B. und A. LERNMARK A Possible Role of the Pancreatic A₁- and A₂-Cells as Local Regulators of Metabolism of the Pancreatic Islets. Pergamon Press Vol II Oxford 1970
- HOFFMANN-KÄSTNER, S. Weitere Beobachtungen bezüglich des Verhaltens der enterochromaffinen Zellen im Verdauungstrakt des Meerschweinchens. Z. Med. Diss. Mainz 1970
- HUGHES, H., L.L. WARE und F.G. YOUNG Diabetogenic Action of Alloxan. Lancet I, 148-150 (1944)
- KERN, H.F. Vergleichende Morphologie der LANGERHANSschen Inseln der Wirbeltiere. In: Insulin I, hrsg. von E. Dörrbach Berlin, Heidelberg, New York 1971, 1-69
- KIEF, H. und K. ENGELBART Orthologie der LANGERHANSschen Inseln des Menschen. In: Insulin I, hrsg. von E. Dörrbach Berlin, Heidelberg, New York 1971, 71-107

- ORCI, L. et al. Structural Evidence for
Glucagon Producing Cells in
the Intestinal Mucosa of the
Rat.
Diabetologia 4, 56-57 (1968)
- PATZELT, V. Die gelben oder basalgekörnnten
Zellen.
In: Handbuch der Mikroskopischen
Anatomie des Menschen, hrsg.
von W. v. Möllendorf, Bd. 5
Berlin 1936, 137-152
- PEARSE, A.G.E. Histochemistry, Theoretical
and Applied.
2nd Ed. London 1961
- ROMEIS, B. Mikroskopische Technik.
15. Aufl. München 1948
- SUTHERLAND, E.W.
und CH. DE DUVE Origin and Distribution of the
Hyperglycemic Glycogenolytic
Factor of the Pancreas.
J. Biol. Chem. 175, 663-668
(1948)
- UNGER, R.H. et al. Sites of Origin of Glucagon
in Dogs and Humans.
Cl. Research 9, 53 (1961)

- UNGER, R.H., Distribution of Immunoassayable
H. KETTERER und Glucagon in Gastrointestinal
A. EISENTRAUT Tissues.
Metabolism 15, 865 (1966)
- UNGER, R.H. et al. Characterisation of the Responses
of Circulating Glucagon-like
Immunoreactivity to Intraduodenal
and Intravenous Administration
of Glucose.
In: Proceedings of the 6th Congress
of the International Diabetes
Federation, Stockholm 1969.
Amsterdam 1969, 455-461
- VIALLI, M. Phénols et Indols et le Système
Enterochromaffine.
In: Histochemistry and Cyto-
chemistry. Proceedings of the
I. International Congress,
Paris 1960. Oxford, London, New
York, Paris 1963, 63-137
- VIALLI, M. und Considerazioni sul Sistema Entero-
V. ERSPAMER chromaffine.
Zschr. Zellforsch. 29, 487-501
(1939)

ZBINDEN, G.,	Regionäre Unterschiede der
A. PLETSCHER und	Reserpinwirkung auf entero-
A. STUDER	chromaffine Zellen und
	5-Hydroxytryptamingehalt im
	Magendarmtrakt.
	Schw. Med. Wschr.
	<u>87</u> , 629-631 (1957)

Lebenslauf

Als Sohn des Regisseurs Heinz Artmann und seiner Ehefrau Ilse, geb. Rösler, wurde ich am 3.5.1942 in Koblenz geboren.

Die Einschulung erfolgte 1948 in der Westend-
schule in Worms; die Volksschulzeit beendete ich
1952 in Wien, wo ich bis 1954 das Realgymnasium XV
besuchte. Die weitere Schulzeit verbrachte ich
in Koblenz und bestand im Frühjahr 1962 die Reife-
prüfung am Staatlichen Neusprachlichen Gymnasium.

Im Sommersemester 1962 wurde ich an der Medi-
zinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Uni-
versität Mainz immatrikuliert, bestand im April
1963 die Naturwissenschaftliche und im April
1965 die Ärztliche Vorprüfung. Das Medizinische
Staatsexamen legte ich im Frühjahr 1968 ab.

Anschliessend arbeitete ich am Herz-Jesu Kranken-
haus Dernbach, erhielt im September 1970 die
Approbation als Arzt und befinde mich jetzt in
der Facharztweiterbildung für Anaesthesiologie
an den Städtischen Krankenanstalten Koblenz.

Bei den Direktoren des Anatomischen Instituts
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Herrn
Prof. Dr. med. M. Watzka und Herrn Prof. Dr. med.
Mayet, bedanke ich mich für die Überlassung
eines Arbeitsplatzes.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med.
F. Ehrenbrand, der mir das Thema meiner Disser-
tation überliess und mich während der experi-
mentellen Tätigkeit und schliesslich bei der Ab-
fassung der Arbeit stets freundlich unterstützte.

